

**Änderung der
elektroenzephalographisch bestimmten Vigilanz
nach Vincamininjektionen**

Rudolf Türk

1980

Aus der Anästhesieabteilung (Vorstand: Prof.Dr.A.Doenicke)
der Chirurgischen Poliklinik (Direktor: Prof.Dr.F.Holle) und
der Abteilung für psychiatrische Neurophysiologie und EEG-Diagnostik
(Leiter: Prof.Dr.J. Kugler) der Universität München

Änderung der elektroenzephalographisch bestimmten Vigilanz
nach Vincamininjektionen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rudolf Türk

aus

München

1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. A. Doenicke

Mitberichterstatter: Prof.Dr.F. Holle

Dekan: Prof.Dr.Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27. November 1980



INHALT

I. PROBLEM

II. METHODE UND MATERIAL

1. Versuchsablauf
2. Auswertung
3. Statistische Berechnung

III. RESULTATE

1. Einzelbeispiele
2. Vergleich der Mittelwertskurve Placebo-Vincamin
 - a) EEG-Stadien
 - 1) 2) 3) 4) 5)
 - b) Okulogramme
 - c) Puls- und Atemfrequenz
 - d) Graphoelemente
3. Vergleich der Mittelwertskurven 1. und 2. Versuch
 - 1) 2) 3) 4) 5)
4. Vergleich der Vigilanzindizes
 - 1) 2) ... 11)
5. Nebenwirkungen
6. Statistische Ergebnisse

IV. DISKUSSION

V. ZUSAMMENFASSUNG

VI. LITERATUR



I. PROBLEM

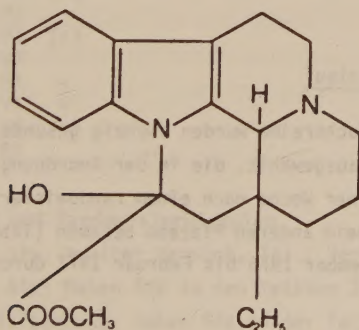
Dem ständigen Wunsch des Menschen nach Steigerung der körperlichen und geistigen Leistungsfähigkeit auf möglichst einfachem Wege hat die pharmakologische Industrie durch Produktion zahlreicher Psychoenergetika, Nootropika und Psychostimulantien entsprochen. Zuletzt hat man die Erfahrung der Volksheilkunde mit der schon im Mittelalter beschriebenen Heilpflanze *Vinca minor* L. aufgegriffen, dessen Hauptalkaloid Vincamin (internationaler Name) erstmals 1953 von E. Schlittler und A. Furlenmeier (16) isoliert wurde.

Die unten angegebene Strukturformel wurde 1961 von Trojanek (20) ermittelt und 1962 von M. Janot und J. Le Men (8) massenspektroskopisch bestätigt.

Strukturformel:

Bruttoformel: $C_{21}H_{26}N_2O_3$

Molekulargewicht: 354,43



Vincamin wird insbesondere in der Therapie der zerebrometabolischen Insuffizienz eingesetzt. Seine Erfolge beruhen auf der von Arbus (1) beschriebenen Wirkung auf einige wichtige Funktionen der zerebralen Autoregulation. Es erhöht die zerebralen arteriovenösen Sauerstoff- und Glukosedifferenzen und es verbessert die zerebrale Glukoseoxidation. Dadurch wird die regionale CO_2 -Konzentration erhöht (Arbus 2, Espagno 5). Das führt im Rahmen der metabolischen Regulationsmechanismen zu einer Verbesserung der regionalen Hirndurchblutung, insbesondere mangelversorgter Areale (Heiß 7, Kohlmeier 10, Depresseux 4). Klinische Doppelblindversuche belegen, daß Vincamin aufgrund dieser Eigenschaften auch bestimmte Hirnfunktionen wie Gedächtnisleistungen (Oliveira 15, Kautschischvili 9) oder psychische Symptome (Mikus 14) verbessert. Es kann jedoch nur pathologisch veränderte Funktionen reaktivieren und normalisieren.

Um die Frage zu klären, ob Vincamin bei jungen, gesunden Versuchspersonen die zerebrale Aktivität steigert oder tranquillierend wirkt, wurden elektroenzephalographische Vigilanzbestimmungen bei freiwilligen Studenten durchgeführt.

II. METHODE UND MATERIAL

1. Versuchsablauf

Für die Versuchsreihe wurden zwanzig gesunde, junge, männliche Studenten zwischen 21a und 32a ausgewählt, die in der Anordnung eines Doppelblindversuches im Abstand von einer Woche nach einem randomisierten Plan bei einem der Versuche den Wirkstoff, beim anderen Placebo bekamen (Tabelle 1). Die Versuche wurden in der Zeit von Dezember 1976 bis Februar 1977 durchgeführt.

Name	Alter	Gewicht	Größe	Vp./Vers.	Inj.	Alk.	Schl.st.	Sonst.
Ha.Lo	32a	75kg	183	1 / 1 2	Pl Vi			
Kr.Wo	26a	70kg	181	2 / 1 2	Pl Vi	++ +		
Ku.Wo	25a	90kg	185	3 / 1 2	Vi Pl	+		Kaffee
Se.Ja	24a	70kg	178	4 / 1 2	Vi Pl	+		Kaffee
Tü.Ru	26a	67kg	176	5 / 1 2	Pl Vi	(+) (+)	(+)	
Bö.He	24a	60kg	168	6 / 1 2	Pl Vi	++ +		
Wi.Re	25a	84kg	184	7 / 1 2	Vi Pl	+		
Mü.Wa	27a	92kg	186	8 / 1 2	Pl Vi	++ ++	+	
Sc.No	28a	65kg	175	9 / 1 2	Vi Pl	+		
Tu.Ed	26a	80kg	172	10 / 1 2	Vi Pl	++ ++	(+)	
Hö.Ha	26a	70kg	175	11 / 1 2	Pl Vi	+		
Fü.Eu	26a	85kg	180	12 / 1 2	Pl Vi			Gelonida Symbioflor Symbioflor
St.jo	23a	64kg	172	13 / 1 2	Pl Vi	(+) (+)	(+)	
Se.Ge	25a	60kg	170	14 / 1 2	Vi Pl	(+) (+)		
Wi.Ma	27a	72kg	176	15 / 1 2	Pl Vi	(+) (+)		
Tr.Wo	24a	61kg	180	16 / 1 2	Vi Pl	+		
We.Fr.	27a	74kg	175	17 / 1 2	Vi Pl	(+) (+)		
Wi.Gu	21a	75kg	181	18 / 1 2	Pl Vi	(+)		
Wi.Al	24a	63kg	187	19 / 1 2	Pl Vi	+		
Kr.Lu	27a	75kg	182	20 / 1 2	Vi Pl	(+)		
							++	

Tabelle 1: Daten der Versuchspersonen und Randomisierungsplan.

Vp: Versuchsperson Nr., Vers.: erster bzw. zweiter Versuch, Inj.: Verabreichte Injektion, Pl: Placebo, Vi: Vincamin, Alk: Haben Sie in den letzten 24 Stunden Alkohol getrunken? --ja, Schl.st: Schlafstörung: Haben Sie in der letzten Nacht weniger geschlafen? --ja, Sonst: Weitere, in den letzten 24 Stunden genommene Genußmittel oder Medikamente.

Die äußerlich nicht unterscheidbaren Injektionsampullen enthielten 40 mg Vincamin bzw. die selbe Volumenmenge physiologischer Kochsalzlösung und waren nach dem versiegelt aufbewahrten Verteilungsschlüssel paarweise nach Versuchsperson und Versuchstag beschriftet verpackt.

Die Versuche fanden in einem abgedunkelten, trotz der Straßennähe relativ geräuscharmen Ableitungsraum zwischen 12 und 15 Uhr statt, wo die Versuchspersonen auf einer Untersuchungs-liege eine möglichst bequeme, ruhige Rückenlage einnehmen sollten.

Die Probanden wurden vor und nach den EEG-Ableitungen anhand eines Fragebogens nach Allgemeinerkrankungen, ihrem Schlaf, Einnahme von Alkohol, Medikamenten und nach ihrem subjektiven Befinden befragt. Außerdem wurden vegetative Zeichen beobachtet.

Für die elektroenzephalographische Vigilanzbestimmung stand ein 12 - Kanal Neuroskriptgerät der Firma Hellige zur Verfügung, auf dem in 8 Kanälen das EEG der paramedianen Längsreihen mittels Stiftelektroden mit Kunststoffhaltern aufgezeichnet wurde. Ein Kanal erfaßte als Okulogramm die Lid- und Bulbusbewegungen, die mit Klebeelektroden von den äußeren Lidwinkeln abgeleitet wurden, ein weiterer die Ableitung I des EKG. Kanal 11 registrierte über ein Thermoelement im Luftstrom der Nase die Atemfrequenz und Kanal 12 schließlich über einen Philips-Erschütterungsmesser am Fußende der Liege Myokloni und Massenbewegungen. Die Registriergeschwindigkeit der polygraphischen Ableitungen betrug 15mm/sek. (siehe Abb. 1)

Nach 10 Minuten dauernder Ableitung vor Gabe des Mittels wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci gemessen und sodann intravenös kontinuierlich innerhalb 2 Minuten die Injektion der 2 ml Wirkstoffes Vincamin bzw. der Kochsalzlösung vorgenommen. Mit Beendigung der Injektion begann die 50minütige Ableitungszeit, in deren ersten Minuten die Probanden noch eventuell auftretende Sensationen schildern konnten. Noch im Liegen wurden nach Ende der Ableitung nochmals der Blutdruck gemessen, vegetative Zeichen beobachtet und das subjektive Befinden der Versuchsperson während und nach dem Versuch in den Fragebogen eingetragen.

ST. Jo., 23♂

21.12.76.

Vinc.

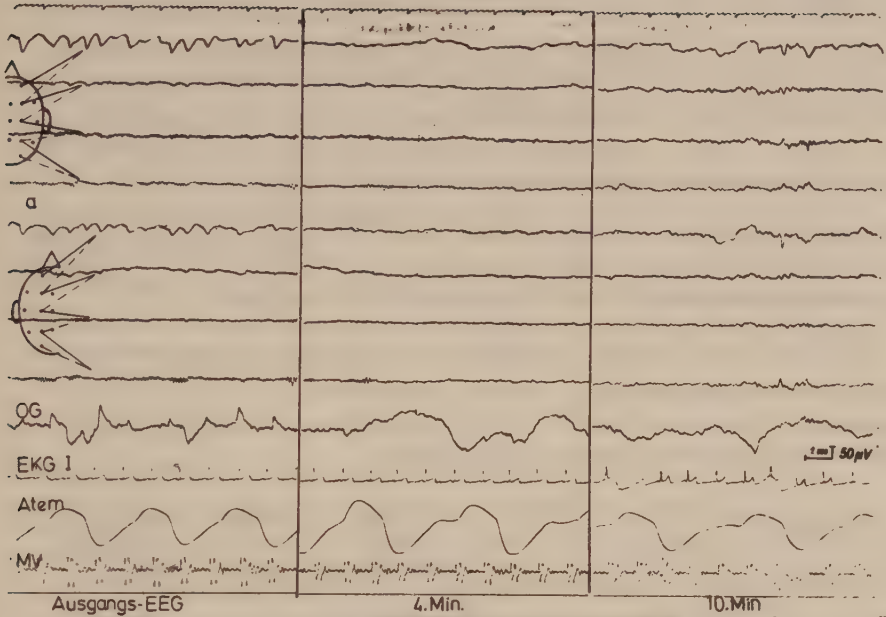


Abb.1 Verschiedene EEG-Stadien nach Vincamin (Legende Seite 6)

Abb. 1 (Seite 5)

Verschiedene EEG-Stadien nach Vincamin (Versuchsperson, 23 a, vom 21.12.76).

Ausgangverhalten mit regelmäßiger spindelig 10/s Tätigkeit okzipital von 20-30 Mikrovolt (Stadium W; A₀). Im Okulogramm (OG) rasche Augenbewegungen des Wachzustandes, im EKG I normaler Sinusrhythmus von 60/min., Atem regelmäßig, 20/min. Mechanogramm mit rhythmischen Mikrovibrationen (MV) und pulssynchroner Gliederung entsprechend einem Ballistokardiogramm.

4. Minute: Alparhythmus spärlich, zeitweilig niedrige 4-6/s Tätigkeit (Stadium 1; A₁). Im OG pendelförmige Bulbusbewegungen, im EKG unveränderter Sinusrhythmus. Atem tiefer und langsamer, 15/min. Mechanogramm (MV) unverändert.

10. Minute: Gemischte, niedrige, langsame und rasche Tätigkeit (Stadium 1; B₁), einzelne Vertexwellen und kurze, niedrige Sigmaspindeln. Im OG nur vereinzelt langsame Bulbusbewegungen. Im EKG Sinusrhythmus 66/min., Atem relativ flach, 14/min. Mechanogramm (MV) praktisch unverändert.

27. Minute: Langsame 4-5/s-Tätigkeit und niedrige 1-2/s-Gruppen (Stadium 2; C₀). Im OG keine Bulbusbewegungen. Im EKG Sinusrhythmus von ca. 60/min., Atem tief und regelmäßig, 13/min. Im Mechanogramm (MV) etwas niedrigere Amplituden.

36. Minute: Langsame 5-2/s-Tätigkeit, unregelmäßige Sigmatätigkeit, niedrige K-Komplexe (Stadium 2; C₁). Im EKG Sinusrhythmus 60/min., Atem tief und regelmäßig 13/min. Mechanogramm (MV) unverändert.

39. Minute: 2-1/s-Tätigkeit (Stadium 3; D₁). Im EKG Sinusrhythmus von ca. 60/min., Atem regelmäßig, 13/min., Mechanogramm (MV) relativ niedrig.

2. Auswertung

EEG, Okulogramm und Mechanogramm wurden in 40-s -Epochen visuell ausgewertet. Bei den Puls- und Atmungskurven wurden in denselben Epochen das kürzeste und längste Pulsintervall gesucht. Diese Werte wurden in Pulsfrequenz- und Atemzugfrequenz-Minima und Maxima pro 40 s umgerechnet. Vigilanzstadien, langsame (LAB) und schnelle (RAB) Augenbewegungen, Mikrovibration, Pulsfrequenzen und Atemfrequenzen wurden für jeden Versuch graphisch dargestellt. Sämtliche Werte wurden in Übersichtstabellen zusammengestellt, sodann getrennt für Vincamin und Placebo für jede 40 s -Epoche die Mittelwerte der einzelnen Parameter errechnet und in gleicher Weise wie vorher graphisch dargestellt. Der Übersichtlichkeit halber bestimmten wir noch die Mittelwerte der einzelnen Meßgrößen für

die gesamte Ableitungsdauer nach der Injektion und die von 10 Minuten-Epochen aus der gesamten Versuchszeit.

Um den Einfluß der Gewöhnung der Probanden an die Versuchsbedingungen zu erfassen, wurden die Mittelwerte aller Meßgrößen von allen ersten und zweiten Versuchen errechnet.

Wegen auftretender Nebenwirkungen bei Injektion der Lösungen wurden noch alle Versuche nach Wirkstoff und alle nach Placebo zu je zwei vergleichbaren Gruppen zusammengestellt.

Für die Berechnung und graphische Darstellung der Vigilanz diente ein Schema mit dem die Symbole für die einzelnen EEG-Stadien in Zahlenwerte umgesetzt werden konnten. (Tabelle 2)

NON - REM

Buchschaften					EEG-Muster				Index-schlüssel
Desent / Reichmann	Locanie	Keth	Stubs	Kurzel	Führendes Kenn- zeichen	Reaktion			
W	=			Wachheit	A ₀	α - occipital Normvariante	Vis. Block. Reaktion (VBk)	A ₀ = 0	
1	I	A	1	verringerte Vigilanz	A ₁	α-Diffusion	VBR verringert	A ₁ = 1	
					A ₂	α niedrig, spärlich langsam, α niedrig	VBR paradox	A ₂ = 2	
	B	2a 2b 2c	very alight sleep	Schlaftrig- keit	B ₀	α niedrig, α vereinzelt	VBR fehlt	B ₀ = 3	
					B ₁	α niedrig, spärlich	niedrige Vertex-W.	B ₁ = 4	
					B ₂	langsam, α spärlich	hohe Vertex-W.	B ₂ = 5	
2	II	C	3	Leichter Schlaf	C ₀	δ hoch, 30% d. Zeit	K-Komplexe	C ₀ = 6	
					C ₁	δ hoch, 50% d. Zeit		C ₁ = 7	
					C ₂	δ hoch, langsam, kontin.		C ₂ = 8	
3	III	D	4	Mittlerer Schlaf	D ₀	δ bis 30% d. Zeit	breite K-Komplexe δ -Aktivitäten	D ₀ = 9	
					D ₁	δ bis 50% d. Zeit		D ₁ = 10	
					D ₂	δ bis 80% d. Zeit		D ₂ = 11	
4	IV	E	5	Tiefer Schlaf	E ₀	δ kontinuierlich	keine	E = 12	
					E ₁	δ sehr hoch			
					E ₂	δ sehr langsam u. hoch			
					F	periodisch langsame Gruppen/flache Strecken	keine		
REM	REM	0	early morning sleep	Rasche Augenbeweg.	B/ REM	niedrig, rasch, A ₁ -B ₂ mit Augenbewegungen	z.T. keine (B) z.T. Vertex-Well.		

Tabelle 2 Einteilung der Schlafstadien im EEG und Indexschlüssel für die numerische Auswertung

Bei den Graphoelementen entsprechen die Definitionen von Vertexwellen, K-Komplexen und Sigma-Spindeln den klassischen Definitionen. Theta-Gruppen sind bei einzelnen Versuchspersonen im Wachzustand auftretende, überhöhte, kurze Gruppen von 6 bis 7 /s -Wellen und entsprechen nicht den in den Schlafstadien B und C zu findenden, diffusen, unterlagerten Thetawellen.

Rho-Wellen sind Serien von niedrigen, steilen, positiven Wellen über den Okzipitalregionen im Schlaf, die auch als Lambdoid-Wellen bezeichnet wurden und keine direkte Beziehung zu Augenbewegungen haben (nach Kugler (12)).

3. Statistische Berechnung

Statistische Berechnungen zur Vigilanz waren geplant, erwiesen sich nach den ersten Vergleichen jedoch als nur bedingt durchführbar, da eine wichtige Voraussetzung dafür fehlte: Einige Versuchspersonen konnten an den auftretenden Nebenwirkungen erkennen, ob sie Vincamin oder Placebo erhalten hatten. Damit waren die Bedingungen eines exakten Doppelbildversuches durchbrochen. Es konnten aber alle Versuche nach Wirkstoff und alle nach Placebo zu je zwei vergleichbaren Gruppen zusammengefaßt werden.

Bei den Mittelwertsvergleichen zwischen Vincamin und Placebo zeigten sich bei Puls und Graphoelementen Auffälligkeiten, die einer statistischen Beweisführung bedurften. Zu diesem Zweck wurden für den Puls bei jeder Versuchsperson von sämtlichen 40-Sekunden-Einzelwerten der ausgemessenen Pulsfrequenzminima und -maxima Mittelwerte von 10-Minuten-Epochen getrennt nach Placebo und Vincamin errechnet. Die Signifikanz der Werte- Unterschiede wurde mit dem T-Test geprüft, um aussagen zu können, ob sich die Pulsfrequenzen nach Gabe von Vincamin von denen nach Placebo unterscheiden. Zunächst wurde als Nullhypothese angenommen, daß sich die Meßwerte im Mittel nicht voneinander unterscheiden und die Irrtumswahrscheinlichkeit auf die in der Medizin übliche Zahl $p \leq 0,01$ festgesetzt. Bei 19 Freiheitsgraden würde der Wirkungsunterschied zwischen Placebo und Vincamin bei der Pulsfrequenz auf dem 1% Niveau bei einem T-Wert von 2,9609 signifikant sein.

Zum Prüfen der Nullhypothese, daß Vincamin und Placebo keine unterschiedliche Wirkung auf die ausgewählten Graphoelemente Sigma und Rho haben, wurde eine Tabelle mit der Zahl der Graphoelemente von sämtlichen Versuchspersonen und allen 40-Sekunden-Epochen in einem EEG-Stadium B aufgestellt. Die beiden Graphoelemente kommen fast ausschließlich in diesen EEG-Stadien leichten Schlafes als Begleitzeichen vor. Somit konnte das Verhältnis der Anzahl der Sigma-Spindeln und Rho-Wellen pro B-Schlafstadium verglichen werden.

III. RESULTATE

1. Einzelbeispiele

Als Grundlage für die Auswertung der Versuche dienten graphische Darstellungen, auf denen der Übersichtlichkeit halber alle Zahlenwerte eines Versuchstages zusammengefaßt wurden. Wir haben 2 repräsentative Versuchspersonen ausgewählt, von denen beide Versuche als Beispiele abgebildet werden (Abb.1 und 2).

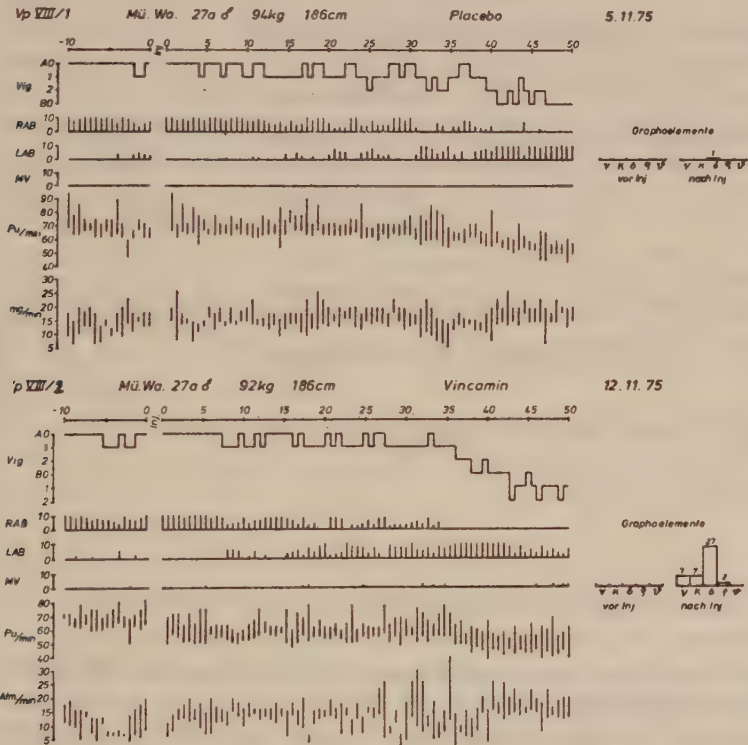


Abb.1: Verlaufsdarstellung der beiden Versuche von Mü.Wa., der am ersten Versuchstag Placebo, am zweiten Vincamin bekam, höhere Vigilanzindizes bei Vincamin hatte und eine sehr ruhige Atemtätigkeit zeigt.

Abkürzungen siehe nächste Seite bei Abb. 2

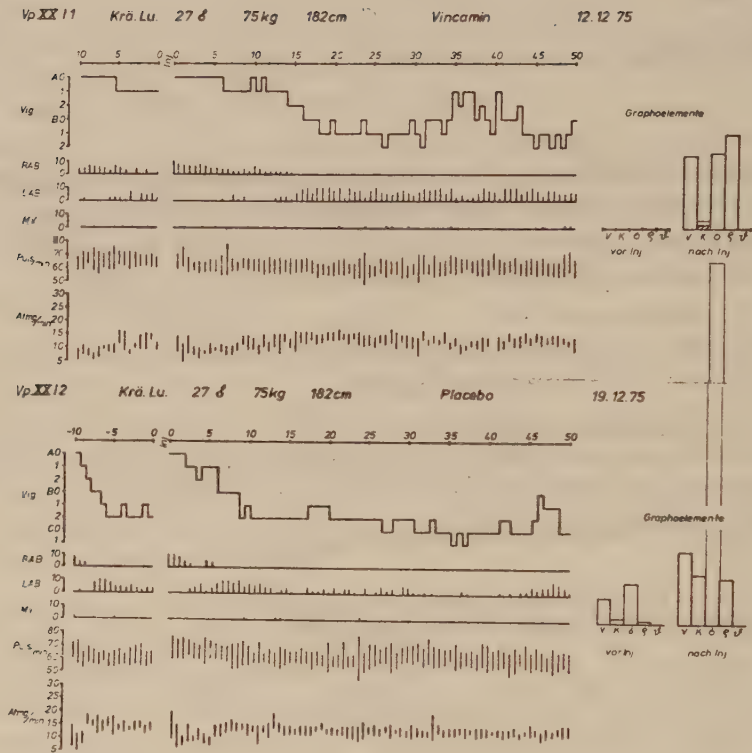


Abb. 2 Verlaufsdarstellung der beiden Versuche von Kr.Lu., der am ersten Versuchstag Vincamin, am zweiten Placebo bekam und nach Placebo länger und ruhiger schlief (s.a. Atmung und Augenbewegungen) als nach Vincamin. Viele Sigma-Spindeln nach Placebo.

Vp.: Versuchsperson mit Angabe des Versuches (1 oder 2); t.: Zeit in Minuten;
 Inj.: intravenöse Injektionen; Vig.: Vigilanz (EEG-Stadien s. Tabelle 2);
 RAB: rasche Augenbewegungen; LAB: langsame Augenbewegungen; MV: Massnbewegungen und Myokloni; Pu/min.: Pulsschläge pro Minute; At/min.: Atemzüge pro Minute;
 V: Vertexwelle; K: K-Komplexe; S: Sigmaspindel; O: Rho-Welle; T: Theta-Gruppen.

2. Vergleich der Mittelwertskurven Placebo - Vincamin

a) EEG-Stadien

Nach Öffnen des Verteilungsschlüssels wurden die Mittelwerte sämtlicher Parameter der 20 Placeboversuche und der 20 Vincaminversuche errechnet und graphisch dargestellt (Abb. 3).

Es ergab sich für die Vigilanz:

- 1) Etwa gleiche Einschlaf tendenz in der 1. Dekade von 10 Minuten vor Injektion.
- 2) In der Vigilanzkurve nach Vincamin ein um etwa 3 Min. später eintretender Beginn der Vigilanzabnahme.
- 3) Ein etwa paralleler Abstieg der Vigilanzkurven.
- 4) Das Flächenintegral unter der A_0 -Linie nach Injektion d.h. der Vigilanzindexmittelwert ist nach Vincamin ca. 6 % geringer als nach Placebo.
- 5) Etwa 40 Min. nach den Injektionen nähert sich die Vigilanzkurve nach Placebo dem Ausgangsverhalten rascher als nach Vincamin, und die Mittelwerte der letzten Dekade von der 40. bis 50. Minute sind nach Placebo um etwa 30 % geringer als nach Vincamin (siehe Abb. 4).

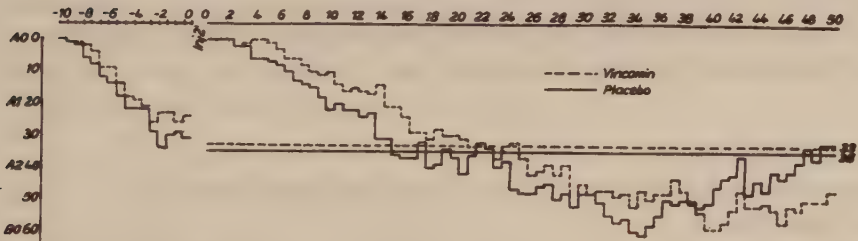
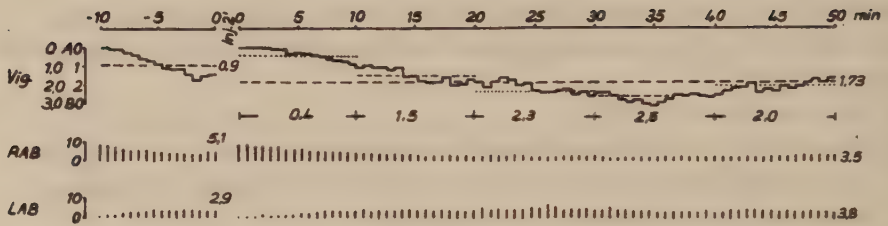


Abb. 3 Vigilanz-Mittelwerte für Placebo und Vincamin (2x20 Versuche)

b) Okulogramme

Die Unterschiede zwischen den raschen und langsamen Augenbewegungen (RAB und LAB) und ihren Mittelwerten entsprechen den Vigilanz-Mittelwerten (Abb.4).

Mittelwerte bei Placebo (20 Versuchspers.)



Mittelwerte bei Vincamin (20 Versuchspers.)

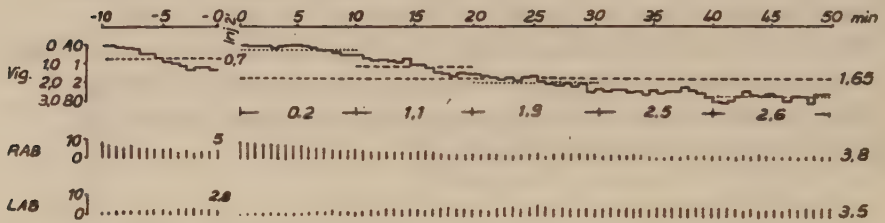


Abb. 4 Mittelwerte der raschen und langsamen Augenbewegungen (RAB und LAB) bei Placebo (oben) und Vincamin (unten). Vig.: Vigilanz

c) Puls- und Atemfrequenz

Die Auswertung der 7360 Pulswerte und der Vergleich zwischen Placebo und Vincamin ergab (Abb. 5):

Die Pulsfrequenzen waren nach Injektion von Vincamin durchschnittlich um ca. 5 Schläge pro Minute geringer, im Verlauf des Versuches wurde bis zum Ende des Versuches wieder Pulsfrequenzgleichheit erreicht.

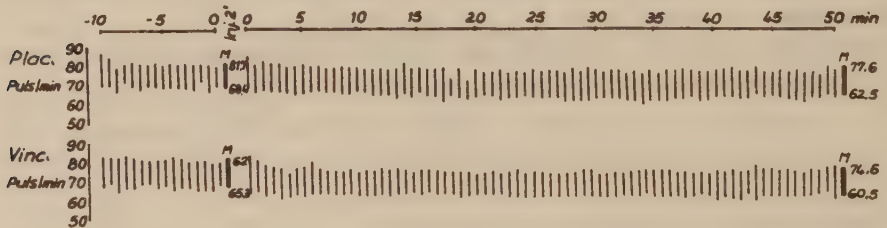


Abb. 5 Pulsfrequenzmittelwerte Placebo und Vincamin (2x20 Versuche).

Die Atemfrequenzmittelwerte weisen in den ersten 10 Minuten nach der Injektion von Vincamin höhere Maxima und niedrigere Minima auf (siehe Nebenwirkungen), waren aber sonst unauffällig (Abb. 6).

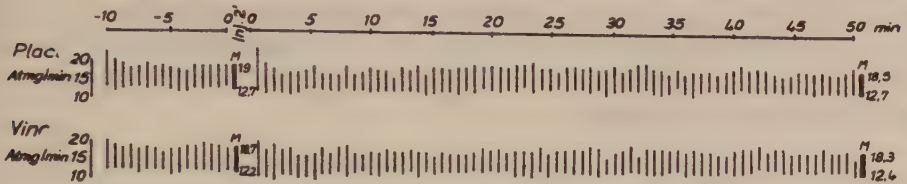


Abb. 6 Mittelwerte der Atemfrequenzen nach Placebo und Vincamin (2x20 Versuche)

d) Graphoelemente

Die Graphoelemente Vertexwellen, K-Komplexe und Theta-Gruppen entsprechen etwa der Verteilung der Vigilanzstadien, in denen sie auftreten (Abb. 7). Die Sigma-Spindeln sind allerdings mit durchschnittlich 22,1 nach Vincamin gegenüber 40,4 nach Placebo wesentlich seltener vorhanden, als das der Verteilung der B-Stadien mit 327 nach Vincamin gegenüber 345 nach Placebo entsprechen würde (siehe auch Tabelle 5 Seite 22). Auch die Rho-Wellen sind im Mittelwert mit 19,5 nach Placebo gegenüber 12,8 nach Vincamin ähnlich den Sigma-Spindeln deutlich erhöht, wenn auch der Unterschied geringer ist.



Abb. 7 Mittelwerte der Graphoelemente

P=Placebo; Vi=Vincamin; V=Vertex-Wellen; K=K-Komplexe; σ=Sigmaspindeln;
ρ=Rho-Wellen; θ=Theta-Gruppen.

3. Vergleich der Mittelwertskurven von 1. und 2. Versuch

Die Einzelkurven zeigten trotz der Obereinstimmung der Vigilanzindexmittelwerte von Vincamin und Placebo bei einzelnen Versuchspersonen große Unterschiede der Vigilanz zwischen den beiden Versuchen. Die Indexzahlen der Vigilanz wurden nach der Reihenfolge der beiden Versuche zu einer weiteren graphischen Darstellung zusammengefaßt.

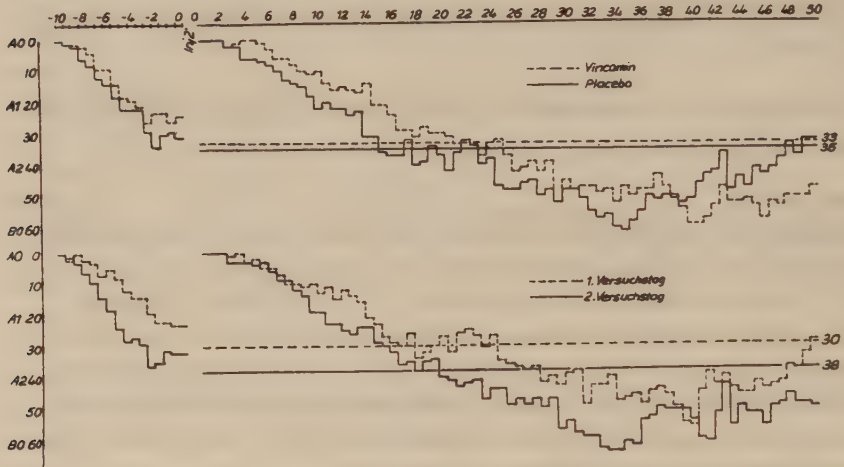


Abb. 8 Oben: Unterschiede der Vigilanz zwischen Vincamin und Placebo
 Unten: Unterschiede der Vigilanz zwischen dem ersten (unterbrochene Linie) und zweitem (durchgezogene Linie) Versuch (2x20 Versuche).
 Der obere Bildteil entspricht Abb. 3 und ist hier zum visuellen Vergleich der Unterschiede nochmals abgebildet.

Es ergibt sich:

- 1) Erhöhte Einschlaf tendenz beim zweiten Versuch.
- 2) Bei beiden Versuchen annähernd gleichzeitiger Beginn der Vigilanzabnahme.
- 3) Beim ersten Versuch weniger steiler Abfall der Vigilanzkurve.
- 4) Das Flächenintegral d.h. der Vigilanzindexmittelwert vom 1. Versuch ist um 27 % geringer als vom zweiten.
- 5) Etwa 40 Min. nach der Injektion etwas rascherer Angleich an das Ausgangsverhalten beim ersten Versuch.

4. Vergleich der Vigilanzindizes

Vp.	Vincamin	Placebo	Erster Versuch	Zweiter Versuch
1	265	151	151	265
2	38	202	202	38
3	22	9	22	9
4	143	187	143	187
5	37	102	37	102
6	51	12	12	51
7	89	68	89	68
8	101	78	78	101
9	155	257	155	257
10	87	97	87	97
11	326	223	223	326
12	43	52	52	43
13	334	155	155	334
14	87	71	87	71
15	151	16	16	151
16	70	109	70	109
17	79	118	79	118
18	141	238	238	141
19	67	127	127	67
20	191	333	191	333
VIS	2477	2605	2214	2868
VIM	124	130	111	143

Tabelle 4 Vigilanzindices, Vigilanzsummen (VIS) und Vigilanzindexmittelwerte (VIM)

Vp: Versuchsperson-Nr.

Durch Berechnung der Vigilanz-Indices jedes Einzelversuches (Tabelle 4) und Vergleich der 40 Versuche ergab sich, daß

7	Versuchspersonen am 2. Versuchstag nach Gabe von Placebo	(Gruppe A)
6	" " " " " " " Vincamin	(Gruppe B)
4	" " " " " " " Placebo	(Gruppe C)
3	" " " " " " " Vincamin	(Gruppe D)

einen höheren Vigilanzindex aufwiesen, als am Tag des Versuches mit dem anderen Mittel.

A)	Versuchsperson	4.,5.,9.,10.,16.,17.,20.	Placebo /2.Versuch	VIS	1203	VIM	171
B)	"	1.,6.,8.,11.,13.,15.	Vincamin/2.Versuch	"	1228	"	205
C)	"	2.,12.,18.,19.	Placebo /1.Versuch	"	619	"	155
D)	"	3.,7.,14.	Vincamin/1.Versuch	"	193	"	64
VIS.: Vigilanzindexsumme				VIM.: Vigilanzindexmittelwert			

Durch Addition dieser Indexzahlen innerhalb jeder Gruppe zur Vigilanzindexsumme (VIS) und Vergleich mit der VIS des jeweils anderen Versuchstages ergab sich weiterhin, daß im Durchschnitt bei

Gruppe A am 2. Versuchstag nach Placebo	der VIS 58% größer war als n. Vincamin
Gruppe B am 2. " " Vincamin	der VIS 93% größer war als n. Placebo
Gruppe C am 1. " " Placebo	der VIS 114% größer war als n. Vincamin
Gruppe D am 1. " " Vincamin	der VIS 30% größer war als n. Placebo

Bessere mathematische Vergleiche werden durch eine Einteilung in 4 gleichgroße Gruppen erreicht, die nach der Reihenfolge der Präparate an den beiden Versuchstagen erfolgte. Dabei können die Gruppen mit dem gleichen Versuchstag aber verschiedenem Präparat bzw. gleichem Präparat und verschiedenem Versuchstag verglichen werden.

(E) Placebo am 1. Versuchstag	-----	} Gruppe 1	} Gruppe 2
(F) Placebo am 2. Versuchstag	-----		
(G) Vincamin am 1. Versuchstag	-----		
(H) Vincamin am 2. Versuchstag	-----		

Mittelwertsberechnungen ergaben:

(Anm.: "eine größere Vigilanzindexsumme haben" kann ersetzt werden durch "mehr oder besser schlafen").

- 1) Versuchspersonen, die am 2. Tag Placebo erhielten, hatten gegenüber Versuchspersonen, die am 1. Tag Placebo bekamen, eine um 10 % größere Vigilanzindexsumme (Abb. 9 oben).
- 2) Versuchspersonen, die am 2. Tag Vincamin erhielten, hatten gegenüber Versuchspersonen, die am 1. Tag Vincamin bekamen, eine um 60 % größere Vigilanzindexsumme (Abb. 9 unten).
- 3) Bei allen ersten Versuchen hatten die Probanden nach Placebogabe eine um 34 % größere Vigilanzindexsumme als nach Vincamin.
- 4) Bei allen zweiten Versuchen hatten die Probanden nach Vincamingabe eine um 12 % größere Vigilanzindexsumme als nach Placebo.
- 5) Gruppe I (1. Tag Placebo - 2. Tag Vincamin) hatte gegenüber Gruppe II (1. Tag Vincamin - 2. Tag Placebo), jeweils die beiden Tage addiert, eine um 20 % größere Vigilanzindexsumme.

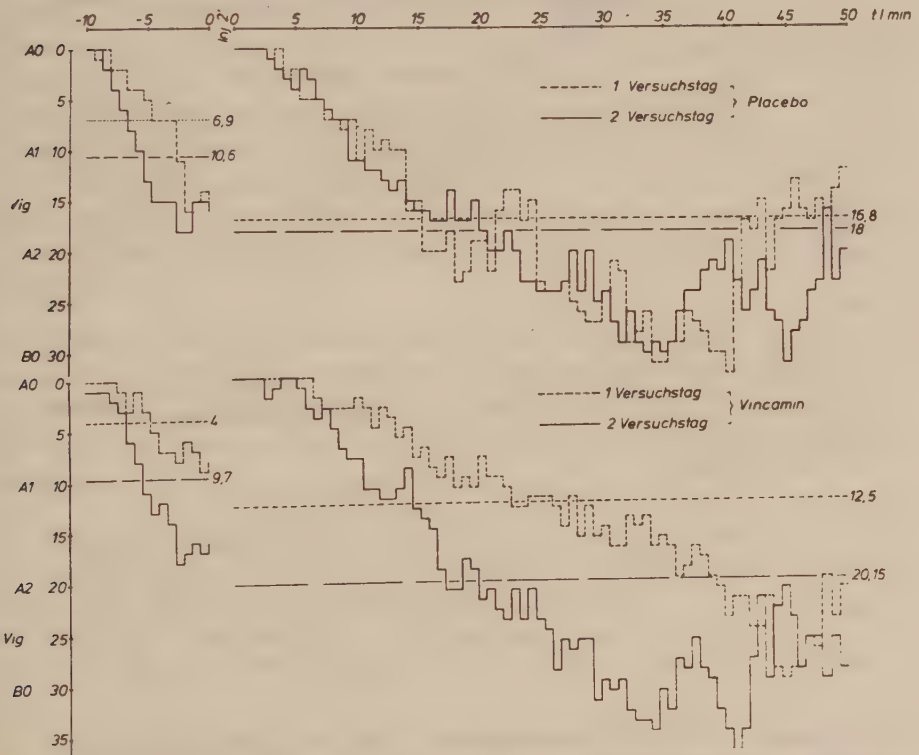


Abb. 9 Vigilanz-Mittelwertskurven aus 2mal 10 Placeboversuchen und 2mal 10 Vincaminversuchen. Vig.: Vigilanz

Aus den Kurven ist weiterhin zu ersehen, daß

- 6) bei Placebogabe der Unterschied zwischen den Kurvenverläufen der beiden Versuchstage gering ist, aber
- 7) bei Vincamin groß ist.
- 8) Im Vergleich zu Placebo tritt bei Vincamin in beiden Kurven die Vigilanzabnahme später ein (Schilderung der Nebenwirkungen).
- 9) Die Rückkehr zum Ausgangsverhalten erfolgt bei Vincamin später und ist in ihrem Ausmaß geringer als bei Placebo.

Eine andere Kombination der Kurven in Abb. 9 für je 20mal 10 Versuche der Probandengruppen I und II ergibt: (Abb.10)

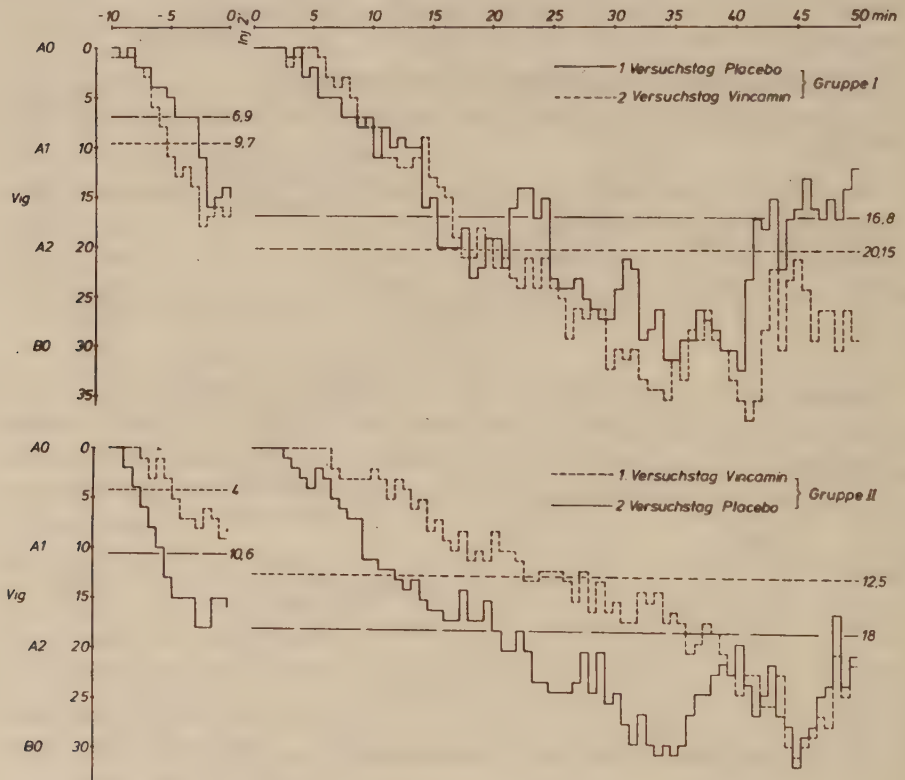


Abb. 10 Kurven wie in Abb. 9, zusammengestellt nach den je 20mal 10 Versuchen der Versuchsgruppen I und II zu je 10 Versuchspersonen.

Der Vergleich dieser Kurven zeigt:

- 10) Bei Gruppe I (10 Versuchspersonen) beginnt die Vigilanzabnahme nach Vincamin-Injektion nur unwesentlich später als nach Placebo, gegen Ableitungsende besteht bei Vincamin eine geringere Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangsverhalten.
- 11) Bei Gruppe II (10 Versuchspersonen) ist der Unterschied zwischen den Kurven sehr deutlich: wesentlich später eintretende Vigilanzminderung, flacherer Kurvenabstieg, später einsetzende Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangsverhalten bei Vincamin.

5. Nebenwirkungen

Noch während oder innerhalb der ersten Minuten nach der Injektion von Vincamin gaben 15 der 20 Versuchspersonen bestimmte Symptome an (Tab. 3): Schwinden, Ohrensausen, Pfeifen, Schwitzen, Flimmern, nicht drehender Schwindel, Rauschen im Kopf, Geschmacksempfindungen und Unruhe.

Diese hielten meist nur einige Sekunden, einige bis zu 6 Minuten an. 2 der 15 Versuchspersonen (84 und 92 kg) hatten nur leichte Sensationen, 2 Versuchspersonen nur eines der Symptome, 9 der 15 Versuchspersonen mehrere Symptome und 2 Versuchspersonen (61 bis 63 kg) kollabierten (blaß, kalter Schweiß, hoher Puls). 5 Versuchspersonen (74 bis 90 kg) gaben keine Nebenwirkungen an.

Nach Injektion von Placebo gaben 15 der 20 Versuchspersonen keine Beschwerden an, 2 Versuchspersonen hatten lagebedingte Symptome (wie Kribbeln der Beine und Kopfschmerz vom Elektrodendruck), 1 Versuchsperson klagte über leichte Übelkeit und 2 Versuchspersonen gaben Flimmern, Geruchsempfindungen und Wärmegefühl an.

zu Tabelle 3 Nebenwirkungen.

Die subjektiven Empfindungen wurden während oder bis 6 Minuten nach der Injektion angegeben (Ausnahmen mit Zeitangabe in Klammern).

P.: Placebo; V.: Vincamin; Vp.: Versuchspersonen; Inj.: Injektion;

Vers.: erster bzw. zweiter Versuch.

Vp./Vers.	Inj.	geschilderte Empfindungen
2 / 1	P	
2	V	Geschmack, Ohrensausen, Pfeifen (-10min.!)
4 / 1	V	Hitze, Pfeifen
2	P	
5 / 1	V	Decke schwirrt, Pfeifen, Hitze, Geschmack, Geruch, Schwitzen, nasse Hände (-11min.!)
2	P	
6 / 1	P	
2	V	Herzklopfen-Gefühl, Schwindel
7 / 1	V	Geruchsahnung, Unruhe wegen Hitze (10.Min.)
2	P	
8 / 1	P	
2	V	leichtes Klingen in den Ohren
9 / 1	V	nasse Hände, Schleusen im Kopf, Hitze (um Min.23)
2	P	
10 / 1	V	Hitze im Kopf, Augenlidern u. allgemein, Druck im Magen(Min.15!)
2	P	Kopfschmerz, Kitzeln
11 / 1	P	Wärme, Geschmack, leichter Kopfschmerz
2	V	
13 / 1	P	
2	V	leichtes Ohrensausen
14 / 1	V	Injektionsarm heiß
2	P	Kribbeln in den Beinen
15 / 1	P	Flaues Gefühl im Magen, leichte Übelkeit
2	V	Hitzegefühl
16 / 1	V	Hitze, Lichtblitze lange anhaltend, kalter Schweiß, gefühlloser Arm, dämmrig, unangenehm, Schwindel
2	P	
18 / 1	P	
2	V	Hitze, Schwitzen, Zirpen u. Rauschen im Kopf
19 / 1	P	
2	V	Hitze, Hitze im Ohr, Ohrensausen, Schwächegefühl und Schwindel
20 / 1	V	
2	P	Augenflimmern, Hitze im Arm

Versuchsperson Nr. 1, 3. 12. 17 schilderten keine Symptome.

Tabelle 3 Nebenwirkungen Legend s.S. 19

6. Statistische Ergebnisse

Für die 20 Pulsfrequenzmittelwerte eines jeden 10-Minuten-Abschnittes liegt für 19 Freiheitsgrade und eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,01$ die Signifikanzschranke bei 2,8609 und für $p \leq 0,02$ beträgt sie 2,539. Für die ersten 10 Minuten nach den Injektionen ergab sich ein T-Wert von 2,6075. Auf dem medizinisch relevanten 1%-Niveau besteht somit kein signifikanter Wirkungsunterschied von Vincamin und Placebo auf die Pulsfrequenz. Auf dem 2%-Niveau besteht für diesen Zeitabschnitt ein signifikanter Wirkungsunterschied, für die Pulsfrequenzen von Minute 10-20 sinkt der T-Wert mit 1,8253 jedoch schon unter die 5%-Marke und fällt wie der in I/7 beschriebene Mittelwertsunterschied kontinuierlich weiter.

Beschränkt man die Berechnung auf die Minuten 3-8, so ergibt sich ein T-Wert von 2,8837, der somit einen auf den 1%-Niveau signifikanten Wirkungsunterschied von Placebo und Vincamin auf die Pulsfrequenz beweist.

Um einen Effekt von Vincamin auf die Häufigkeit des Auftretens von Sigmaspindeln und Rho-Wellen zu untersuchen (s.a. Abb 7) wurden für jede Versuchsperson die Zahl der pro Versuch aufgetretenen Graphoelemente und die Zahl der 40sek-Epochen tabelliert (Tab. 5), in denen sich der Proband in einem EEG-Stadium B befand (Sigmaspindeln und Rho-Wellen treten zumeist in B-Stadien auf). Für die Berechnung des Quotienten Graphoelement / B-Epoche als einem Maß für die Häufigkeit des Auftretens des betreffenden Graphoelementes mußten 8 der 20 Versuchspersonen unberücksichtigt bleiben, weil sie bei mindestens einem Versuch kein B-Stadium erreichten, oder so wenige (bis 2), daß der Quotient keinen repräsentativen Wert für den Vergleich geliefert hätte (in der Tabelle 5 dick gedruckt).

Für Sigmaspindeln ergab sich, daß 7 der restlichen 12 Versuchspersonen bei Vincamin einen geringeren Quotienten aufwiesen, davon stellte 1 Versuchsperson allein beinahe 1/3 aller bei Placebo gezählten Sigmaspindeln (290) und 5 Versuchspersonen wiesen bei Vincamin einen höheren Quotienten auf. Für die Rho-Wellen ergaben die Quotienten Rho/B-Intervall ein Versuchspersonen-Verhältnis 6 : 6, wobei sich auch noch 4 Versuchspersonen in Beziehung auf Rho-Wellen anders verhielten als bei Sigma-Spindeln.

	Zahl der B-Epochen		Graphoelemente				σ B-Epoche		ς B-Epoche	
	Plac	Vinc	Plac	Vinc	Plac	Vinc	Plac	Vinc	Plac	Vinc
1	22	40	40	48	5	2	1,8	> 1,2	0,44	> 0,05
2	21	1	65	--	45	--				
3	--	--	--	--	--	--				
4	21	28	41	23	18	10	2	> 0,8	0,85	> 0,28
5	16	1	16	2	9	--				
6	--	7	--	3	--	--				
7	--	9	--	5	--	--				
8	9	17	1	27	--	2	0,1	< 1,6	0	< 0,12
9	41	30	65	34	164	71	1,6	> 1,1	4	> 2,36
10	21	19	9	5	3	8	0,4	> 0,3	0,14	< 0,42
11	37	23	104	98	17	51	2,8	< 4,2	0,46	< 2,22
12	--	--	--	--	--	--				
13	23	33	32	80	--	6	1,4	< 2,4	0	< 0,17
14	9	2	14	--	--	1				
15	--	19	--	29	--	15				
16	22	12	16	4	4	4	0,7	> 0,3	0,18	< 0,33
17	10	10	22	14	12	1	2,2	> 1,4	1,2	> 0,1
18	24	22	87	9	10	6	3,6	> 0,4	0,4	> 0,27
19	26	9	7	6	69	11	0,3	< 0,7	2,6	> 1,2
20	43	45	290	56	34	69	6,6	> 1,2	0,8	< 1,5
Su.	345	327	809 $\geq$ 443	390 $\geq$ 257						
Mw.	17,2	16,3	40,4 $\geq$ 22,1	19,5 $\geq$ 12,8						

Tabelle 5 Indexwerte der Graphoelemente des EEG (Sigma-Spindeln und Rho-Wellen) und Häufigkeit von B-Stadien.

Vp.: Versuchsperson-Nr.

Su.: Summe

Mw.: Mittelwert

IV. DISKUSSION

Vergleicht man die Mittelwertskurven der Vigilanz von sämtlichen Versuchspersonen nach Placebo und Vincamin (Abb. 3), so fällt der in III.2.a)4) beschriebene Flächenunterschied auf (s.S.11). In mehr als 2/3 der Zeit nach der Injektion verläuft die Kurve über der von Placebo, drückt somit einen höheren Wachheitsgrad oder ein höheres Vigilanzniveau aus, und man ist versucht, eine stimulierende Wirkung des Vincamin anzunehmen. Doch zeigt der Vergleich der Mittelwertskurven der Vigilanz von sämtlichen Versuchspersonen getrennt nach der ersten und zweiten Untersuchung, daß der Flächenintegralunterschied zwischen der ersten und zweiten Untersuchung über 4mal größer ist als beim Vergleich Placebo-Vincamin (s.Abb. 8 S. 14). Dies bedeutet, daß ängstliche Spannung und Bereitschaftsreaktionen vor dem ersten Versuch, die auch in den Vigilanzkurven vor den Injektionen zum Ausdruck kommen, einen größeren Einfluß auf die Vigilanz haben, als der Wirkstoff selbst.

Zieht man weiterhin die unter III.5. genannten Angaben der Versuchspersonen über ihre Empfindungen nach der Injektion hinzu, so muß festgestellt werden, daß der in den Kurven erkennbare spätere Eintritt der Vigilanzabnahme bei Vincamin wahrscheinlich auf dessen Nebenwirkungen bei intravenöser Injektion beruht. Die subjektiv störend empfundenen Nebenwirkungen wurden noch während der Injektion und der schon beginnenden Registrierung angegeben. Es kam dabei auch zu Veränderungen in den Atemrhythmen (III.2.c). Damit war eine längere Hemmung der Entspannung verbunden. Die Bedingungen eines Doppelbildversuches waren nicht mehr erfüllt, die notwendigen Voraussetzungen für eine Analyse der Vigilanzen mit den meisten statistischen Tests nicht mehr gegeben.

Mit der Überlegung, daß bei besserem Verständnis für die Verschiedenartigkeit der Reaktionen noch Wirkungsunterschiede zwischen Placebo und Vincamin gefunden werden könnten, verglichen wir die Vigilanzkurven verschiedener Gruppen von Versuchspersonen miteinander.

So kamen wir bei der Einteilung nach vergleichbarer Reaktion auf Pharmakon und Versuchstag (A B C D in III.4) im Gegensatz zum unkorrigierten Vigilanz-Mittelwertsvergleich Placebo-Vincamin (siehe III.2.) zum Schluß, daß Vincamin eher tranquillierende oder sedierende Eigenschaften haben könne.

Beim Vergleich der beiden größten Gruppen A und B, die beide bei der zweiten Untersuchung stärker verringerte Vigilanzniveaus hatten als bei der ersten, hatte Gruppe B nach Vincamingabe im zweiten Test eine um 93 % stärkere Vigilanzabnahme (Flächenintegral) als Gruppe A nach Placebogabe mit 58 % Vigilanzabnahme.

Auch die Einteilungen in 4 Gruppen von 10 Versuchen erlaubten neue Schlüsse: Die Gruppen I und II von jeweils 10 Versuchspersonen mit einer unterschiedlichen Reihenfolge von Placebo und Vincamin hatten eine um 20 % unterschiedliche Indexsumme (III.4.5). Daraus ergibt sich ein Beweis für den starken psychischen Effekt, den die intravenöse Injektion von Vincamin mit ihren Nebenwirkungen ausgeübt hat. Im Einzelnen läßt sich dieser Einfluß folgendermaßen darstellen:

Am ersten Versuchstag herrschte allgemein bei den Versuchspersonen Unsicherheit und zum Teil Angst, die am zweiten Tag um 27 % höhere Vigilanzkurven-Flächenintegrale brachte (Abb.8). Auch die Dekade vor der Injektion unterstreicht diese These (s.Abb.8) geringer Unterschied zwischen Vincamin und Placebo, - großer Unterschied zwischen 1. Versuchstag und 2. Versuchstag. Die Nebenwirkungen nach Vincamin-Injektion wurden insbesondere von Versuchspersonen der Gruppe II., die Vincamin beim ersten Versuch bekamen während der Ableitungszeit am stärksten empfunden (Abb. 10-flachster Kurvenabstieg der vier Kurven und III.4.11). Beim zweiten Versuch konnten diese Versuchspersonen mit dem Wissen, in einem Doppelblindversuch den Wirkstoff nicht zweimal zu bekommen, relativ entspannt und ruhig liegen (Placebo-Kurve 2. Versuchstag unwesentlich verschieden von Placebo-Kurve I. Versuch). Jedoch Versuchspersonen der Gruppe I., die am 1. Tag Placebo bekamen und keine ungewöhnlichen Injektionswirkungen verspürten, waren im Durchschnitt von der Harmlosigkeit des Experimentes mehr überzeugt und waren auch beim folgenden Versuch entspannt. Das führte dazu, daß Gruppe I gegenüber II eine um 20 % größere Vigilanzindexsumme hat (III.4.5) und am 2. Tag trotz der Nebenwirkungen des Wirkstoffes Vincamin gegenüber Gruppe II (2. Tag Placebo) um eine 12 % größere Vigilanzindexsumme (III.4.4). Im Abstieg der Kurven der Gruppe I gibt es nur unwesentliche Unterschiede zwischen den beiden Verläufen (Abb.10).

Der stimulierende Effekt der Kombination 1. Versuchstag und Nebenwirkungen dürfte sich in der Vigilanzmittelwertskurve von Vincamin (Abb.3) als stimulierender Effekt gezeigt haben bzw. die Kurve bei bestehenden sedierenden Wirkungen der Placebokurve angenähert haben.

Ein echter Vincamin-Effekt ist die von Nebenwirkungen unbeeinflusste (schon in III.2.c) beschriebene) Pulsfrequenz-Depression, die 2 Minuten nach der Injektion auf dem 1%-Niveau signifikant ist und bis zum Ende der Ableitungszeit langsam wieder abnimmt. Dieses Ergebnis stimmt mit den Erkenntnissen von Kautschischvilli (9) überein, der bei ähnlichen Versuchsbedingungen, aber älteren Patienten (mittleres Alter 58a), fünf Minuten nach der Injektion hochsignifikante Pulsdepression mit nachfolgend wieder langsam ansteigenden Pulsfrequenzen feststellte. Bei der Frage nach dem Wirkort für diesen Effekt kann ein Angriffsort im Hirnstamm, Mesencephalon oder auf noch höhere Ebene ausgeschlossen werden, da ein Wirkungsmaximum kurz nach der Injektion besteht und der Effekt etwa parallel der Konzentrationsabnahme des Wirkstoffes im Blut aufgrund von Verteilung und Ausscheidung (Kuschinsky 13) abnimmt. Im Hirngewebe erreicht die Wirkstoffkonzentration und somit die metabolische Wirksamkeit ihr Maximum später (9). Als Wirkorte kommen noch das Myokard, der Sinusknoten und das Reizleitungssystem in Frage. Eine gewisse Bedeutung für unsere spezielle Fragestellung hat dieser Effekt aber auch, wenn man bedenkt, daß er einem Parasympathikusreiz gleichbedeutend ist, also der Wirkung auf die organische Endstrecke eines allgemein sedierenden Reizes entspricht.

Zur Diagnostik der Vincamin-Wirkung auf die Vigilanz bleibt auch noch der Vergleich des Kurvenverlaufs:

Wie schon III.2. für den Vergleich angegeben und durch die weiteren Vergleiche der kleineren Gruppen in III.4.8), 10), 11) bestätigt, unterscheiden sich die Vigilanzkurven nach Placebo und Vincamin in der Einschlafphase. Dieser Unterschied ist zum Teil durch die Nebenwirkungen bei Vincamin im Beginn der Vigilanzreduktion bedingt. Eliminiert man diesen Effekt durch eine bei Placebo um etwa 3 Minuten später einsetzende Zeitrechnung (Abb.11), so decken sich die Kurven etwa bis zur 30. Minute nach der Injektion und anschließend strebt die Placebo-Kurve rascher als die Vincamin-Kurve in Richtung Ausgangsverhalten. Der Vigilanz-Mittelwert von Vincamin ist in den letzten 10 Minuten 17 % größer als der von Placebo. Bei diesem gegen Ende der Ableitung zunehmenden Phänomen handelt es sich vermeintlich um eine pharmakodynamische, sedierende Wirkung von Vincamin nach intravenöser Injektion bei jungen, gesunden Versuchspersonen.

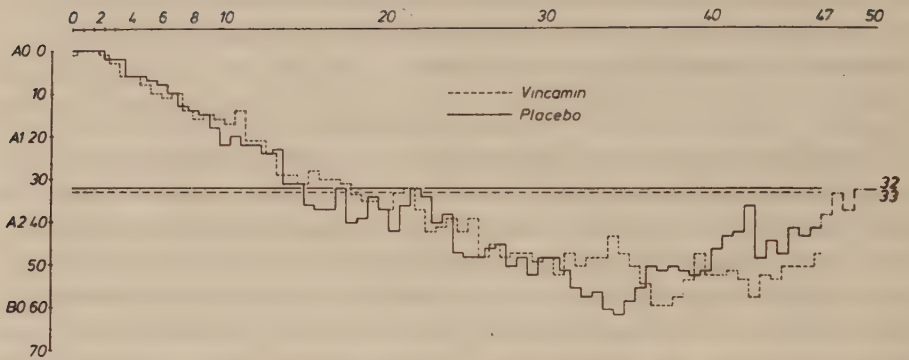


Abb. 11 Vigilanz-Mittelwerte Vergleich Placebo-Vincamin

Die beiden Einzelkurven entsprechen den Kurven in Abb. 2, wobei allerdings die Vincamin-Kurve um 3 Minuten nach links verschoben wurde.

Die Untersuchungsergebnisse decken sich mit den Arbeiten von Tesseris (18) und Kautschischvilli (9), in denen gezeigt wurde, daß im Gegensatz zum sehr frühzeitigen Konzentrationsmaximum von Vincamin im Zerebrum (Arbus 1, Ezer 6) die zerebrometabolische Wirksamkeit nach 15 Minuten noch nicht signifikant ist.

Der Verlauf der Kurven in der 40. bis 50. Minute nach der Injektion mit der bei Vincamin im Gegensatz zu Placebo länger anhaltenden verringerten Vigilanz stimmt mit den genannten Arbeit insoweit überein, als in den Untersuchungen von Kautschischvilli (9) die Zunahme der rheoenzephalographische Pulsamplitude erst 25 Minuten nach der Injektion signifikant wurde und noch über die 60. Minute weiter zunahm. Daraus kann man schließen, daß es erst verzögert zu einer metabolischen Beeinflussung der Ganglienzellen kam.

Zu den Änderungen der Mittelwertskurven mit Vigilanzsteigerung nach etwa 30 Minuten dauernder Ableitung führen unangenehme Begleiterscheinungen, verursacht durch Druck der Elektrodenhaube, der Untersuchungs- und Nackenstütze. Die Zunahme dieser peripheren Afferenzen stört die Entspannungssituation.

Auch in den Gruppenvergleichen zeigt sich ohne Unterschied zwischen Gruppe I und II ebenfalls bei Vincamin die Tendenz länger in Stadien reduzierter Vigilanz zu verweilen, als nach Placebo. Nach Vincamin reagieren die Versuchspersonen trotz gleicher enterozeptiver Reizzufuhr wie nach Plan im geringeren Maße mit der Rückkehr zu Stadien einer gehobenen Vigilanz (siehe Abb.10).

Der Nachweis einer zu vermutenden tranquillierenden oder sedierenden Vincaminwirkung wäre durch Vermeiden der beschriebenen vegetativen Begleiteffekte möglich.

ZUSAMMENFASSUNG

1. An 20 gesunden, jungen, männlichen Versuchspersonen wurde durch eine 60 Minuten dauernde EEG-Ableitung (davon 10 Min. vor Injektion) die Wirkung von Vincamin bei intravenöser Injektion von 40 mg des Wirkstoffes untersucht.
2. Registriert wurden das EEG, das Okulogramm, die Mikrovibrationen, das EKG und das Pneumotachogramm. Subjektive Beschwerden und vegetative Zeichen wurden vor, während und nach dem Versuch im Fragebogen festgehalten.
3. Nach der Injektion von Vincamin zeigten die Vigilosomnogramme gegenüber Placebo ein späteres Einsetzen von spontanen Vigilanzschwankungen mit Nachlassen der Aufmerksamkeitsspannung. Dadurch bestand nach Vincamin im Mittel über 50 Minuten eine etwas höhere Vigilanz. Gegen Ende der Ableitungszeit war aber die Tendenz zur Rückkehr zum Ausgangsverhalten nach Vincamin geringer als nach Placebo.
4. Differenzierte Vergleiche der Kurven und der Fragebogen ließen einen stimulierenden, dem Eintritt spontaner Vigilanzabnahme entgegengerichteten Effekt des Vincamin als Folge der vegetativen und subjektiven Begleiteffekte der intravenösen Injektion erklären. Dagegen deckte sich die gegen Ende der Ableitungszeit erkennbare sedierende Wirkungskomponente von Vincamin mit Ergebnissen älterer Arbeiten (Tesseris 18, Kautschischvilli 9).
5. Nach der intravenösen Injektion von Vincamin nahm die Pulsfrequenz ab und kehrte bis zum Ende der Ableitungszeit langsam wieder zum Ausgangsverhalten zurück.

8. JANOT M.M., LE MEN J., GOSSET J., LEVY J.
 Degradation de la vincamedine et configuration
 absolue des alcaloides apparentes.
 Bulletin de la Societe Chimique de France
 1079-1081 1962

9. KAUSCHISCHVILLI G., NAPPI G., BONO G.
 Studio clinico e reoencefalooftalmodinamo-
 grafico in "doppio-cieo"suggli effetti
 della vincamina neltrattamento della
 malattie cerebrovascolari.
 Minerva Medica 65 1974.

10. KOHLMAYER K.
 Messungen der regionalen Hirndurchblutung
 mit Xenon 133 vor und nach intravenöser
 Verabfolgung verschiedener sogenannter
 vasoaktiver und zerebralstoffwechselactiver
 Pharmaca im Akutversuch
 Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für
 Kreislaufforschung 39 (1973) 95-101

11. KUGLER J.
 Elektroencephalographie in Klinik und Praxis
 G. Thieme Verlag Stuttgart 1966 2. Auflage

12. KUGLER J., LAUB M.
 Lambdoid-Wellen (Rho-Wellen) im Schlaf 31-35

13. KUSCHINSKY G., LOLLMANN H.
 Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
 G. Thieme Verlag Stuttgart 5. Auflage 284 ff

14. MIKUS P., POLAK O., OCHSENREITER A.M.
 Klinische und elektroenzephalographische
 Ergebnisse eines Doppelbildversuches
 mit Vincamin bei fortgeschrittener Zerebral-
 sklerose.
 Pharmakopsychiat. 6 39-49-1973

15. OLIVEIRA J.M. de Extudes réalisées avec Vincamine dans
 les tests de mémoire.
 Médecine Praticienne 571 (1975) 172-174

16. SCHLITTLER E., FURLENMEIER A.
 Vincamin, ein Alkaloid aus VINA Minor L.
 Helv. Chim. Acta. 36 7 2017-2020 1953

17. SZPORNÝ L., SZASZ K. Die pharmakologischen Untersuchungen des
 Vincamins
 Arch.Exp.Path.Pharm. 236 296 1959

18. TESSERIS J., ROGGEN G., CARACOLOS A., TRIANDAFILLOU D.
 Effects of Vincamin on cerebral metabolism.
 Europ. Neurol. 13 (1975) 195-202

19. TONELLI M., FERRETTI P.G., BONIFACI C.
 Impiego della vincamina nel trattamento
 delle vasculopatie cerebrali dell'età
 senile. Studio clinico controllato.
 Gazzetta Medica Italiana. Edizioni
 Minerva Medica. 1974

20. TROJANEK J., STROUF O., HOLUBEK J., CEKAN Z.
 Structure of Vincamine
 Tetrahedron Letters 20 702-706 1961

21. OBERLA K. Biomathematik
 ISB Universität München WS 1974/75

1.,2.,4.,5.,6.,8.,9.,10.,14.,15.,16.,18.,19.,20. sind zitiert
in PERVINCAMIN - Wissenschaftliche Dokumentationen Karlspharma
GmbH Karlsruhe

L E B E N S L A U F

Name	Türk
Vorname	Rudolf
Anschrift	Torquato Tassostr. 13 8000 München 40
geboren	2.03.1949 in Passau
Familienstand	verheiratet, ein Kind
Schulbildung	1955 - 59 Volksschule Obernzell 1959 - 61 hum. Gymnasium Passau 1961 - 70 Musikgymnasium Regensburg
Studium	1970 - 72 Elektrotechnik TU München 1972 - 78 Medizin an der LMU München 1978 21.12.78 Approbation als Arzt

